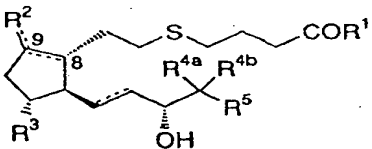




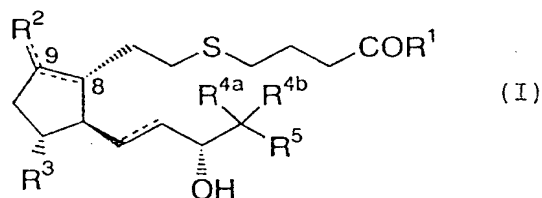
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07C 405/00, A61K 31/557, 47/40</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/03980</p> <p>(43) 国際公開日 2000年1月27日(27.01.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03798</p> <p>(22) 国際出願日 1999年7月14日(14.07.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/200752 1998年7月15日(15.07.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 丸山 透(MARUYAMA, Toru)[JP/JP] 大内田修一(OHUCHIDA, Shuichi)[JP/JP] 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, RU, TR, US, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: 5-THIA-<math>\omega</math>-SUBSTITUTED PHENYL-PROSTAGLANDIN E DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 5-チア-<math>\omega</math>-置換フェニルプロスタグランジンE誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する薬剤</p> <div style="text-align: center;">  <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract 5-Thia-<math>\omega</math>-substituted phenyl-prostaglandin E derivatives represented by general formula (I) wherein each symbol is as defined in the specification. Because of being capable of bonding strongly to PEG<sub>2</sub> receptors (in particular, the subtype EP<sub>4</sub>), the compounds represented by general formula (I) are expected as useful in preventing and/or treating immunologic diseases, asthma, bone dysplasia, nerve cell death, lung failure, hepatopathy, acute hepatitis, nephritis, renal insufficiency, hypertension, myocardial ischemia, systemic inflammatory syndrome, ambustion pain, sepsis, hemophagous syndrome, macrophage activation syndrome, Still disease, Kawasaki disease, burn, systemic granulomatosis, ulcerative colitis, Crohn's disease, hypercytokinemia at dialysis, multiple organ failure, shock, etc. Moreover, these compounds participate in sleep disorders and platelet aggregation and, therefore, are expected as useful in preventing/treating these diseases.</p>		

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、 $R^1$ は、ヒドロキシ、C 1～6 アルキルオキシ、または $NR^6R^7$ 基(基中、 $R^6$ および $R^7$ は独立して、水素またはC 1～4 アルキルを表わす。)を表わし、

$R^2$ は、オキシ、ハロゲンまたは $O-COR^8$ 基(基中、 $R^8$ は、C 1～4 アルキル、フェニルまたはフェニル(C 1～4 アルキル)を表わす。)を表わし、

- 10  $R^3$ は、水素またはヒドロキシを表わし、

$R^{4a}$ および $R^{4b}$ は、それぞれ独立して、水素またはC 1～4 アルキルを表わし、

$R^5$ は、以下の基で置換されているフェニル基を表わす：

i) 1～3 個の

- 15 C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、  
 C 2～4 アルケニルオキシ-C 1～4 アルキル、  
 C 2～4 アルキニルオキシ-C 1～4 アルキル、  
 C 3～7 シクロアルキルオキシ-C 1～4 アルキル、  
 C 3～7 シクロアルキル(C 1～4 アルキルオキシ)-C 1～4 アルキル、  
 20 フェニルオキシ-C 1～4 アルキル、  
 フェニル-C 1～4 アルキルオキシ-C 1～4 アルキル、  
 C 1～4 アルキルチオ-C 1～4 アルキル、  
 C 2～4 アルケニルチオ-C 1～4 アルキル、

- C 2～4 アルキニルチオー C 1～4 アルキル、  
 C 3～7 シクロアルキルチオー C 1～4 アルキル、  
 C 3～7 シクロアルキル (C 1～4 アルキルチオ) - C 1～4 アルキル、  
 フェニルチオー C 1～4 アルキル、または
- 5    フェニルー C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキル、
- ii) C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキル、  
 C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキルオキシ、
- 10    C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよびヒドロキシ、  
 C 1～4 アルキルオキシー C 1～4 アルキルおよびハロゲン、  
 C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキル、  
 C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよび C 1～4 アルキルオキシ、  
 C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよびヒドロキシ、または  
 C 1～4 アルキルチオー C 1～4 アルキルおよびハロゲン、
- 15    iii) ハロアルキル、またはヒドロキシー C 1～4 アルキル、または、  
 iv) C 1～4 アルキルおよびヒドロキシ；  
 ≡ は、単結合または二重結合を表わす。
- ただし、R<sup>2</sup>がO-COR<sup>8</sup>基である場合、8-9位は二重結合を表わす。)   
 で示される5-チア-ω-置換フェニル-プロスタグランジンE誘導体、そ  
 20    の非毒性塩、またはシクロデキストリン包接化合物。

2. R<sup>1</sup>が水酸基である請求の範囲1記載の化合物。

3. R<sup>1</sup>がC 1～6 のアルコキシである請求の範囲1記載の化合物。

25

4. R<sup>1</sup>がNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基 (基中、全ての記号は請求の範囲1記載と同じ意味を表

わす。)である請求の範囲1記載の化合物。

5.  $R^2$ がオキソである請求の範囲1記載の化合物。

5 6.  $R^2$ がハロゲンである請求の範囲1記載の化合物。

7.  $R^2$ が $O-COR^8$ 基(基中、 $R^8$ は請求の範囲1記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲1記載の化合物。

10 8.  $R^5$ が、i) 1~3個の

C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキル、

C2~4アルケニルオキシ-C1~4アルキル、

C2~4アルキニルオキシ-C1~4アルキル、

C3~7シクロアルキルオキシ-C1~4アルキル、

15 C3~7シクロアルキル(C1~4アルキルオキシ)-C1~4アルキル、  
フェニルオキシ-C1~4アルキル、

フェニル-C1~4アルキルオキシ-C1~4アルキル、

C1~4アルキルチオ-C1~4アルキル、

C2~4アルケニルチオ-C1~4アルキル、

20 C2~4アルキニルチオ-C1~4アルキル、

C3~7シクロアルキルチオ-C1~4アルキル、

C3~7シクロアルキル(C1~4アルキルチオ)-C1~4アルキル、

フェニルチオ-C1~4アルキル、または

フェニル-C1~4アルキルチオ-C1~4アルキル

25 で置換されているフェニル基である請求の範囲1記載の化合物。

9. R<sup>5</sup>が、ii) C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、

C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、

- 5 C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、  
C 1～4アルキルオキシ-C 1～4アルキルおよびハロゲン、  
C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキル、  
C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびC 1～4アルキルオキシ、  
C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびヒドロキシ、または  
10 C 1～4アルキルチオ-C 1～4アルキルおよびハロゲン  
で置換されているフェニル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

10. R<sup>5</sup>が、iii) ハロアルキルまたはヒドロキシ-C 1～4アルキルで置換されているフェニル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

15

11. R<sup>5</sup>が、iv) C 1～4アルキルおよびヒドロキシで置換されているフェニル基である請求の範囲 1 記載の化合物。

12. 化合物が、

- 20 (1) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、  
(2) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
25 トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、  
(3) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ

シー-16-(3-n-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19,  
20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、

(4) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16  
-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール  
5-5-チアプロスタン酸、

(5) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18,  
19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、または

(6) (15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-15-ヒドロキシ-16-(3-  
10-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チ  
アプロスト-13-エン酸

である請求の範囲1、2、5または8記載の化合物。

13. 化合物が、

15 (1) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル、

(2) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
20-トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・エチルエステル、

(3) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・n-プロピルエステル

(4) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
25-トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・i-プロピルエステル、

- (5) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・n - ブチルエステル、
- (6) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - エトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・メチルエステル、
- (7) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - n - プロピルオキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・メチルエステル、
- (8) (11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・t - ブチルエステル、
- (9) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ ) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスタン酸・メチルエステル
- (10) (11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 11, 15 - ジヒドロキシ - 16 - メチル - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・メチルエステル、または
- (11) (15 $\alpha$ , 13E) - 9 - オキソ - 15 - ヒドロキシ - 16 - (3 - メトキシメチルフェニル) - 17, 18, 19, 20 - テトラノール - 5 - チアプロスト - 13 - エン酸・メチルエステル
- である請求の範囲1、3、5または8記載の化合物。

14. 化合物が、

(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9 - クロロ - 11, 15 - ジヒドロキシ

シー-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、または  
(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロ  
キシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-  
5 テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸  
である請求の範囲1、2、6または8記載の化合物。

15. 化合物が、  
(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-クロロ-11, 15-ジヒドロキ  
10 シー-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
トラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル、または  
(9 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-フルオロ-11, 15-ジヒドロ  
キシ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-  
テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル  
15 である請求の範囲1、3、6または8記載の化合物。

16. 化合物が、  
(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ )-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-  
20 テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸、または  
(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E)-9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-1  
6-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-  
テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸  
である請求の範囲1、2、5または11記載の化合物。

25

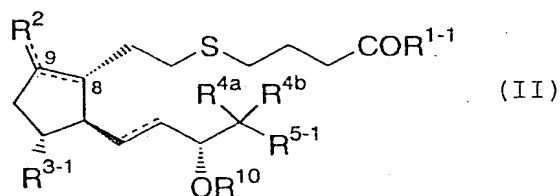
17. 化合物が、



(11 $\alpha$ , 13E, 15 $\alpha$ ) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル、または

(11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ , 13E) - 9-オキソ-11, 15-ジヒドロキシ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-5-チアプロスト-13-エン酸・メチルエステル  
である請求項1、3、5または11記載の化合物。

# 18. 一般式 (II)



(式中、R<sup>1-1</sup>はC1～6アルキルオキシを表わし、

R<sup>3-1</sup>は水素原子、または酸性条件下で脱離する保護基で保護された水酸基を表わし、

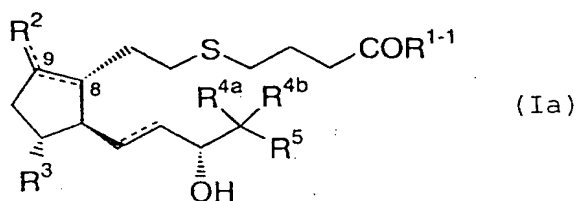
R<sup>10</sup>は酸性条件下で脱離する水酸基の保護基を表わし、

R<sup>5-1</sup>は請求の範囲1記載のR<sup>5</sup>と同じ意味を表わすが、R<sup>5-1</sup>によって表わされる基中の水酸基は、酸性条件下で脱離する保護基で保護されているものとし、

その他の記号は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を酸性条件下、脱保護反応に付すことを特徴とする一般式

(I a)

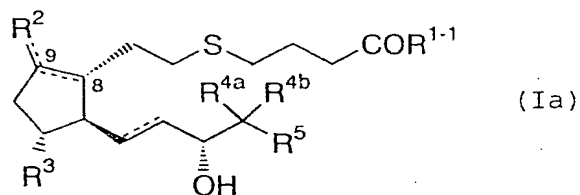


(式中、 $R^3$ および $R^5$ は請求の範囲1の記載と同じ意味を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物の製造方法。

5

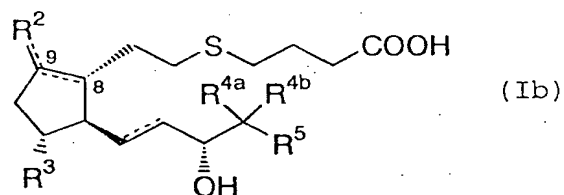
19. 一般式 (I a)



(式中、すべての記号は請求の範囲1または18記載と同じ意味を表わす。)

で示される化合物を、酵素を用いた加水分解反応に付すか、またはアルカリ

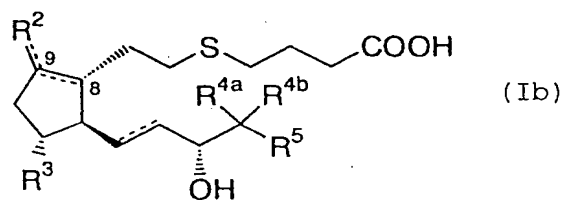
10 性条件下での加水分解反応に付すことを特徴とする一般式 (I b)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

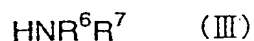
で示される化合物の製造方法。

15 20. 一般式 (I b)



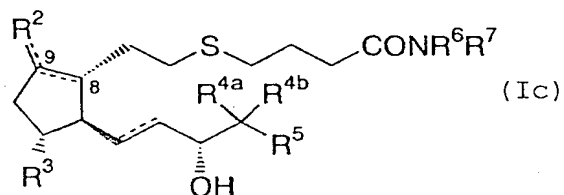
(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)

で示される化合物と、一般式 (III)



5 (式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。)

で示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする一般式 (I c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)

で示される化合物の製造方法。

10

21. 請求の範囲 1 に記載の一般式 (I) で示される 5-チア- $\omega$ -置換フェニルプロスタグランジン E 誘導体、その非毒性塩またはシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03798

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> C07C405/00, A61K31/557, A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> C07C405/00, A61K31/557, A61K47/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-233144, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 5 September, 1995 (05. 09. 95) & WO, 95/18101, A1 & EP, 737676, A1	1-21
A	JP, 3-223244, A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 October, 1991 (02. 10. 91) & EP, 386901, A1 & US, 5164412, A	1-21
A	JP, 63-79870, A (Teijin Ltd.), 9 April, 1988 (09. 04. 88) (Family: none)	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search  
13 October, 1999 (13. 10. 99)

 Date of mailing of the international search report  
26 October, 1999 (26. 10. 99)

 Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07C405/00, A61K31/557, A61K47/40		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. <sup>8</sup> C07C405/00, A61K31/557, A61K47/40		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 7-233144, A (大正製薬株式会社) 5. 9月. 1995 (05. 09. 95) & WO, 95/18101, A1 & EP, 737676, A1	1 ~ 21
A	JP, 3-223244, A (小野薬品工業株式会社) 2. 10月. 1991 (02. 10. 91) & EP, 386901, A1 & US, 5164412, A	1 ~ 21
A	JP, 63-79870, A (帝人株式会社) 9. 4月. 1988 (09. 04. 88) (ファミリーなし)	1 ~ 21
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	13. 10. 99	国際調査報告の発送日 26.10.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司 電話番号 03-3581-1101 内線 3443	4 H 9049 印

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) (1998年7月)